

AKUT BRONŞİOLİT TEDAVİSİNDE SALBUTAMOL VE METİL PREDNİSOLON'UN YERİ

Şükrü T. CURA ¹, Gülnur TOKUÇ ², Ahmet ÖZGÜNER ³, Yasemin EKMEKÇİOĞLU ², Kamil ESMER ⁴

Akut bronşiolitli, 24 aydan küçük çocukların inisial tedavisinde beta-adrenejik agonistlerin yararı ile ilgili yeterli kayıt bulunmamaktadır. Steroid tedavisinin yarasız olduğunu bildiren bazı çalışmalar varsa da, son zamanlarda astma tedavisinde steroidin ön sıralara çıkması nedeniyle bronşiolitteki yerini de yeni çalışmalarla tekrar gözden geçirmek gerekmektedir. Bu çalışmada, akut bronşiolit tanısı konmuş 49 çocuk, salbutamol sülfatın etkinliğini belirlemek amacı ile rastgele yapılmış placebo kontrollu bir çalışmaya alındı. Placebo gurubu daha sonra ikiye ayrılarak bir guruba metil prednizolon tedavisi uygulandı. Hastaların başlangıçta ve her bir tedaviden 20-25 dakika sonra respiratuvar distress skoru (RdS) ile değerlendirilmeleri yapıldı, başlangıç ve tedavi sonu arteriel kan gazları çalışıldı. Kantitatif CRP, sedimentasyon ve hemogramları alındı. Çalışma sonucunda, nebulize salbutamol ve metil prednizolonun placebo tedavisine bir üstünlüğü olmadığı görüldü.

THE USE OF METHYLPREDNISOLONE AND SALBUTAMOL IN ACUTE BRONCHIOLITIS

There is not enough data about the benefits of beta-adrenergic agonists for the initial treatment of acute bronchiolitis in infants less than 24 months of age. Also, even there are some studies showing that steroid treatment is useless, it is necessary to study its place in the management of acute bronchiolitis because steroids are advised to be used in the first steps of asthma treatment. A placebo controlled randomised study were planned to check out the efficiency of salbutamol sulphate on 49 children with acute bronchiolitis. The placebo group was also divided into two and methyl prednisolone was used in one of them. The patients were evaluated by the respiratory distress score (RdS) at the beginning and after 20-25 minutes of each treatment. Also, arterial blood gas levels were measured at the beginning and at the end of the therapy. Sedimentation rate, quantitative CRP, and hemograms were studied. As a result of the study, we found that nebulised salbutamol and methyl prednisolone is not superior to placebo in the treatment of acute bronchiolitis.

Bronşiolit teknik olarak histopatolojik tanıyla beraber genellikle klinik bir tanı olarak kullanılmaktadır. Sıklıkla daha büyük çocuklarda kullanılan astma terimi, etkilenen bireydeki atopik predispozisyon anlamına gelmektedir (24).

Birçok çalışmada bronkodilatatörlerin bronşiolit tedavisinde etkin olmadığı sonucuna varılmıştır (14, 21). Astmalı çocuklarda akciğer fonksiyon testleri ile iyi korrele skorlama sistemlerinin bulunması ve bunun akut bronşiolitli çocuklara uyarlanması ile bu ilaçların yeniden gözden geçirilmesi gündeme gelmiştir (3, 4). Bunun sonucunda son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar nebulize yolla verilen bazı bronkodilatatörlerin, bronşiolit tedavisinde yeri olabileceğini göstermiştir (2, 10, 22, 23).

Bununla birlikte kortikosteroidlerin bronşiolit tedavisinde yeri olup olmadığı sorusu halen tartışmalıdır (7, 11, 25, 26). Astma tedavisinde kortikosteroid tedavinin, yeni görüşte ilk sıralara doğru yükselmesi bu tedavinin tekrar değerlendirilmesi gereğini ortaya koymuştur.

Biz, bronşiolitin başlangıç tedavisinde, beta-2-agonist olan salbutamolun nebulize uygulamasının ve metil prednisolonun intravenöz uygulanmasının bronşiolitteki değerini saptamaya çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisine, Aralık

1992-Mayıs 1993 tarihleri arasında akut wheezing şikayeti ile başvuran 49 hastada (30 erkek, 19 kız) yapıldı.

Bronşiolit tanısı üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) bulguları ile birlikte Court tarafından tanımlanan kriterlere göre konuldu (6). Tanı için bronşiolitin ana semptomları olan; 1) Wheezing, 2) Expiratuvar stridor, 3) Solunum kas çekilmesi, 4) Takipne, 5) Duyulabilir ral ve ronküslerden en az üçünün bulunması gerekliliği göz önüne alındı.

Çalışmaya alınan hastaların hepsinin ilk atakları olmasına dikkat edildi. Çalışmaya alınmama kriterleri ise;

1. Son 48 saat içinde bronkodilatatör ve/veya steroid alma,
2. Kronik kardiopulmoner hastalık,
3. Premature doğum öyküsü,
4. Kalp hızı 200 vuru/dk<, solunum hızı 80/dk< olması,
5. Respiratuvar distress skoru (RdS) 12< olması idi.

Çalışmaya alınan hastaların, son semptomlarının hikayesi, enfeksiyonla ilişki, ailesel ve kişisel atopi öyküsü, son 48 saat içinde ilaç alım öyküleri tesbit edildi. Tüm çocukların ateş, kardiyak nabız, solunum sayısı ve respiratuvar distress skorunu (Rds) içeren tam fizik muayeneleri yapıldı. Akciğer grafileri, boğaz kültürleri, IgA ve IgE, hemogram, sedimentasyon ve kantitatif CRP ile başlangıç arteriel kan gazı için kan örnekleri alındı. Respiratuvar distress skoru (RdS), Bierman ve Piersen'un geliştirdiği dört değişken içeren klinik skorlama sistemi idi (Tablo I) (4).

Tüm hastaların yeterli hidrasyonu için tedavisi

¹ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği Asistanı

² Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği Şef Muavini

³ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği Şefi

⁴ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği Uzmanı

Tablo I. Respiratuar Distress Skoru

Skor	Solunum S.	Wheezing	Siyanoz	Retraksiyon
0	≤30	Yok *	Yok	Yok
1	31-45	Sadece steteskopla ekspiriumun sonunda	Ağlama ile PO	Hafif
2	45-50	Ekspiriumda kulakla inspiriumda steteskopla	Sakinken PO	Orta
3	≥60	Ekspirium ve inpiriumda kulakla	Sakinken yaygın	Şiddetli

* Normal hava girişi nedeni ile wheezing duyulmuyorsa 3
- Maksimal skor 12

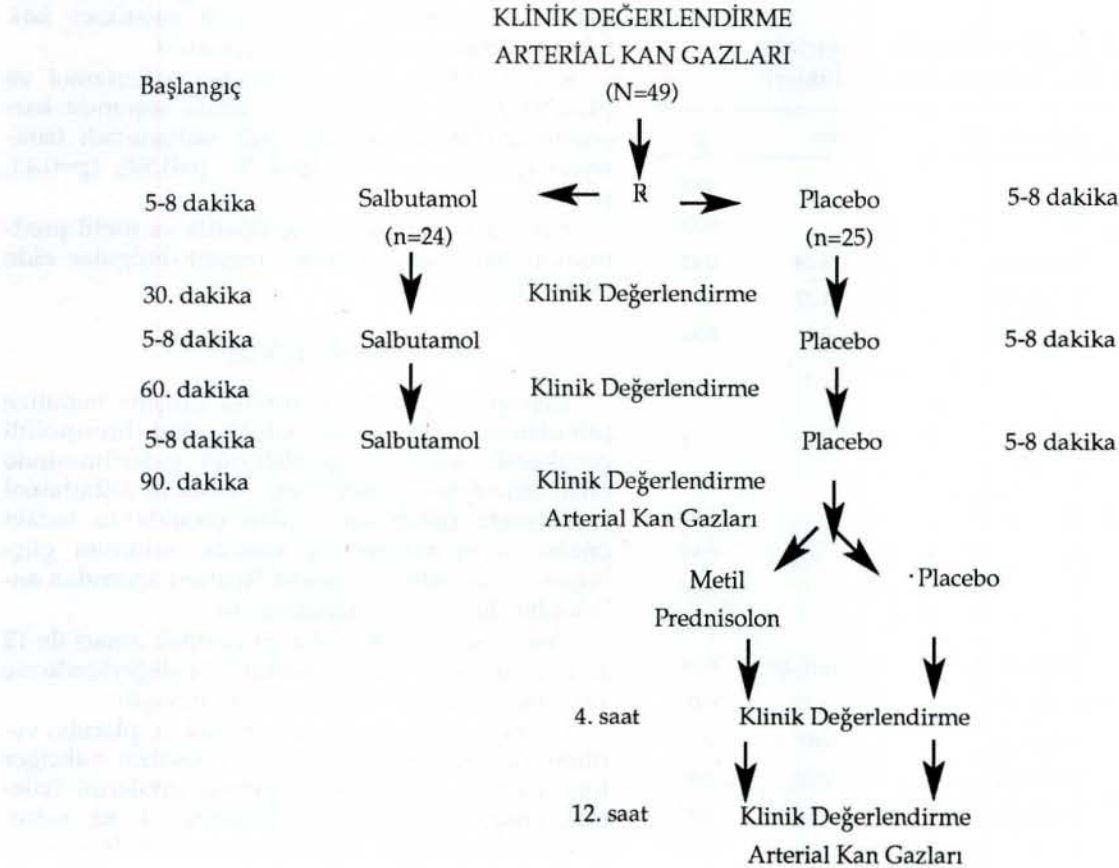
programlandıktan sonra hastaneye yatış protokol numarasına göre (tek olanlar salbutamol, çift olanlar placebo) rastgele seçilen hastalara Şekil 1'de gösterildiği gibi başlangıçta 0.10mg/kg (2.5mg/2.5ml) salbutamol respiratuar solusyonu 4ml'ye serum fizyolojik ile tamamlanarak ya da placebo olarak 4 ml serum fizyolojik 5-8dk içinde, oksijensiz sıkıştırılmış hava içeren aygıt (Hico-Sweedan) kullanılarak, yüz maskesi aracılığı ile standart nebulizasyon yöntemi ile uygulandı. Bu arada hastaya nebulizasyon süresince 6-7lt/dk hızında oksijen verildi.

Placebo ve salbutamol 30., 60. dakikalarda klinik değerlendirme yapıldıktan sonra tekrarlandı. 90. dakika tekrar klinik değerlendirme yapıldı. Ayrıca placebo grubundaki hastalar rastgele seçimle ikiye ayrıldı. 1. grupta (n:12) tek doz 2mg/kg metil pred-

nisolone intravenöz uygulandı. 2. grupta (n:13) placeboya devam edildi. Klinik değerlendirme 4. ve 12. saatlerde tekrarlandı. Tüm hastalara 12. saate kadar oksijen ve intravenöz sıvı verildi.

Hastaların klinik değerlendirmesi başlangıçta ve salbutamol veya placebodan 20-25 dakika sonra hasta sakinken ve oda havasında solurken 30., 60., 90. dakikalarda yapıldı. Ayrıca placebo grubundaki hastalarda ise 4. ve 12. saatlerde tekrarlandı.

Arteriel kan gazı örnekleri salbutamol ve placebo grubundan başlangıçta ve 90. dakikada ayrıca placebo grubundaki hastalardan 12. saatte hasta sakinken radial arterden 1-1.5ml kan alınarak (ABL520-Radiometer, Denmark) kan gazı analizöründe çalışıldı. Ölçümler hasta sakinken ve oda havasında en az 20-25 dakika solutulduktan sonra yapıldı.



Şekil 1. Klinik uygulama şeması

Kantitatif CRP nefelometrik yöntemle Turbox (Orion Diagnostica) cihazında çalışıldı.

IgA floresan polarizasyon immunoassay yöntemi ile bakıldı. IgE enzim immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Kitin (AlaSTAT- DPC) verdiği normal değerler, 0-1 yaş grubunda: 0-15 IU/ml, 1-2 yaş grubunda: 1-20 IU/ml idi.

Tez kapsamında kullanılan istatistiki değerlendirme sonuçları Dr. Jerr L Hintze (Kaysville-Utah, 84037) tarafından hazırlanmış olan Number Cruncher Statistical System (NCSS) bilgisayar paket programı ile elde edildi. Bilgisayar uygulamasında Student's *t* testi kullanıldı.

Kodlanmış değişkenler arasında Mann-Whitney Two Sample testi kullanılarak korelasyon analizi yapıldı. Yapılan korelasyon analizinde "Pearson's product moment" korelasyon katsayısı kullanıldı.

BULGULAR

1. Çalışmaya alınan 49 hastanın yaşları 1.5-24 ay arasında değişmekte idi. Salbutamol grubundaki 24 hastanın yaş ortalaması 9.27±6.43, placebo grubundaki 25 hastanın ise yaş ortalaması 10.52±4.28 olup aralarındaki fark istatistiki açıdan anlamlı değildi (p:0.73). Erkek/kız=30/19=1.57 idi (Tablo II).

2. 12 aydan küçük hastaların yaşları 1.5-12 ay arasında değişmekte idi. Salbutamol grubundaki 16 hastanın yaş ortalaması 5.46±3.31, placebo grubundaki 14 hastanın yaş ortalaması 7.28±2.59 olup aralarında istatistiki açıdan fark yoktu (p=0.10).

3. Metil prednisolon verilen 12 hastanın yaş or-

talaması 10.29±3.97, placebo verilen 13 hastanın yaş ortalaması 10.73±4.70 idi. Aralarında istatistiki açıdan anlamlı fark yoktu (p=0.80).

4. Hastaların persantilleri 3-97 arasında olup protein enerji malnutrisyonu saptanmadı.

5. Salbutamol tedavisinden sonra kalp hızında placeboya göre ileri derecede anlamlı fark vardı (p<0.0001). 12 ay altındaki çocuklarda da aynı etki görüldü (p=0.02). Ancak 12 ay öncesi çocuklar salbutamol tedavisinde öncesi ve sonrasında karşılaştırıldıklarında, kardiak nabızda artma olmasına karşın fark anlamlı değildi (p=0.13).

6. Salbutamol tedavisi verilen grup ile placebo verilen grup arasında, başlangıç solunum sayısında az anlamlı bir fark vardı (p=0.03). Tedavi sonunda salbutamol grubundaki düzelme daha belirgindi. Ancak placebo ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0.57). Yine 12 ay altı çocuklarda da benzer bulgular elde edildi (p=0.50). Metil prednisolon ile placebo arasında solunum sayısı bakımından başlangıç, 4. saat, 12. saat arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.34) (p=0.10) (p=0.52).

7. Başlangıç ve tedavi sonunda, salbutamol ve placebo grubu arasında RdS yönünden anlamlı bir fark yoktu (p=0.53) (p=0.49).

12 aydan küçük çocuklarda ise başlangıçta ve tedavi sonunda salbutamol ve placebo grubu arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0.95) (p=0.67).

Metilprednisolon ve placebo arasında RdS bakımından başlangıçta fark yoktu (p=0.06). Ancak placebo lehine olan bu durum anlamlı değere yakındı. 12. saatte her iki grubun da RdS değerlerinde azalma olmasına karşın aralarındaki istatistiki fark (placebo lehine) az anlamlıydı (p=0.03).

8. PO₂, PCO₂, SaO₂ yönünden salbutamol ve placebo grubu başlangıç ve tedavi sonunda karşılaştırıldıklarında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla) (p=0.30, p=0.97), (p=0.20, p=0.59), (p=0.44, p=0.56).

Yine 12 aydan küçük çocuklarda ve metil prednisolon tedavisinden sonra benzer bulgular elde edildi (Tablo III-IV).

Tablo II. Hastaların Başlangıçtaki Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

	Salbutamol	Placebo	p
Hasta Sayısı	24	25	0.97
Erkek Hast. Say.	14	16	0.73
Yaş	9.27±6.43	10.52±4.28	0.42
Presanstil	52.7±29.07	50.0±31.27	0.74
Ateş	37.52±0.47	37.59±0.5	0.34
Hastalık Başlangıcı			
< 24 sa	0	0	1
24-48 sa	7	8	0.86
> 48 sa	17	17	0.85
Carizo	24	25	0.97
ÜSYE ile Temas	16	21	0.29
Atopi Hikayesi	5	6	0.95
Kalp Hızı	157.5±12.93	153.84±10.48	0.28
Solunum Sayısı	66.08±8.85	61.68±4.57	0.03
RdS	9.58±1.55	9.32±1.40	0.53
SaO ₂ (%)	84.03±4.51	84.94±3.58	0.44
Kant. CRP	38.33±34.50	21.48±16.44	0.03
Sedimentasyon	23.12±15.94	19.68±9.23	0.35
Lökosit	11670.83±4152.78	12432.0±4186.75	0.52

TARTIŞMA

Yaptığımız placebo kontrollü çalışma nebulize salbutamolün 24 aydan küçük akut bronşiolitli çocuklarda solunum güçlüğünün giderilmesinde etkili olmadığını göstermiştir. Nebulize salbutamol tedavisinde çalışmaya katılan çocuklarda tedavi öncesi değerlendirmelere kıyasla, solunum güçlüğünün subjektif ve objektif ölçütleri açısından anlamlı bir düzelme saptanmamıştır.

Yine yaşın etkisini daha iyi görmek amacı ile 12 aydan küçük ve büyük hastalarda değerlendirme yapıldığında benzer bulgular saptanmıştır.

Tedavi protokolünde salbutamol ve placebo verilirken tedavinin etkin olması ve nebulizatın akciğer fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek amacı ile nebul solüsyonunun 4 ml, nebulizasyon süresini 5-8 dakika kadar tuttuk. Böylece literatürde belirtildiği gibi, nebulizatın osmolalite değişikliklerini minimale indirmeyi amaçladık (5, 14).

Tablo III. Salbutamol ve Placebo Grubunun Klinik Değişkenleri

	Salbutamol Ort±SD	Placebo Ort±SD	p
ATEŞ			
Başlangıç	37.52±0.47	37.59±0.5	0.34
90. dak.	37.43±0.39	37.49±0.33	0.58
KALP HIZI			
Başlangıç	157.50±12.93	153.84±10.48	0.28
30. dak	162.41±13.34	153.12±9.48	0.007
60. dak	154.08±12.57	148.0±29.01	0.018
90. dak	165.25±13.03	151.08±10.96	<0.0001
SOLUNUM SAYISI			
Başlangıç	66.08±8.85	61.68±4.57	0.033
30. dak	63.91±9.69	58.32±12.97	0.09
60. dak	61.91±11.04	60.16±4.46	0.46
RdS			
Başlangıç	9.58±1.55	9.32±1.40	0.53
30. dak	8.83±1.83	9.28±1.40	0.34
60. dak	8.37±2.01	9.08±1.60	0.18
90. dak	8.41±1.95	8.76±1.47	0.49
PO₂			
Başlangıç	71.50±6.91	73.18±4.18	0.30
90. dak	73.32±8.51	73.26±4.70	0.97
PCO₂			
Başlangıç	37.72±5.27	36.07±3.63	0.20
90. dak	35.13±5.59	35.84±3.44	0.59
SaO₂			
Başlangıç	84.03±4.51	84.94±3.58	0.44
90. dak	85.73±3.80	86.32±3.16	0.56

Salbutamol ile yapılan tedavi sonrasında kalp hızında artış, nebulize yolla kullanılan ilacın belirli miktarda bu yolla emildiğini ve sistemik sirkülasyona geçtiğini gösterir. Bu etki salbutamolün beta₂ yolu ile vazodilatasyon ve refleks taşikardiye yol açması yanında, beta₁ reseptörlerinin adrenerjik stimülasyonuna bağlıdır. Bizim hastalarımızda da salbutamol ve placebo grubu arasında anlamlı bir artış saptandı (p<0.01). Bu etki 12 aydan küçük çocuklarda görüldü (p<0.02). Genel olarak kalp hızında klinik açıdan kaygılandırıcı, inatçı bir artış saptanmadı. Klinik olarak aşikar tremor, flushing ve hiperaktivite literatürde de bildirildiği gibi daha büyük çocuklarda görülürken, küçük infantlarda hiç görülmez (22). Bizim hiçbir hastamızda tremor, flushing ve hiperaktivite görülmedi.

Hastalarımızın hepsine, özellikle hipoksemi ve desatürasyon potansiyeli göz önünde bulundurulacak 6-7lt/dk hızında oksijen verildi. Bizim çalışmamızda, daha önceki bazı araştırmalardaki gibi nebulize beta₂ agonist (salbutamol) kullanılmasıyla solunum sayısı ve RdS'lerinde düzelme bulunmadı (2, 10, 22, 23). Oniki aydan küçük bebeklerde de aynı sonuca varıldı.

Bugüne kadar yapılan birçok araştırmada salbutamol tedavisine yanıtta varılan çelişkili sonuçlar, yanıtın yaşa bağımlı olduğunu düşündürmektedir (3, 12, 13). Bildirilerin çoğunluğu, bu yaş grubunun tedavisinde nebulize bronkodilatatörlerin önemli bir rolü olmadığını göstermektedir (17, 21). Phelan ve Williams (1969) 12 ayın altındaki infantlarda bronşial ve bronşioler kasların iyi gelişmediğini göstermişlerdir (16). Matsuba ve Thurlbeck (1972) bunu ölçmüşler ve yetişkinlerde bronşioler duvarda düz kas oranını %14.2 bulurken, küçük infantlarda %6.5 oranında bulmuşlardır (14). Ancak bu bulgulardan bu azalmış kas kitlesinin etkin kasılma yapamayacağı sonucu çıkartılamaz. Bununla beraber akut bronşiolit patogeneğinde; Engel (1962) ve Aherne (1970)'nin gösterdiği gibi zayıf gelişmiş olan bronşioler kasların spazmindan ziyade lumenin bronşioler duvar ödemi, epiteliyal nekroz ve artmış mukus sekresyonu ile oluşan debris plakları ile obstruksiyonu sorumludur (1, 8). Bu da bronkodilatatör tedaviye yanıtınlığını açıklar.

Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada nebulize yolla verilen bronkodilatatörlerin etkili olduğu gösterilmiştir (2, 10, 22, 23). Schuh ve arkadaşları

Tablo IV. Metil Prednizolon ve Placebo Verilen (2. Grubun) Klinik Değişkenleri

	Metil Prednizolon (1.Grup)	Placebo	p
Hasta Sayısı	12	13	0.87
Yaş	10.29±3.97	10.73±4.70	0.80
ATEŞ			
Başlangıç	37.55±0.5	37.43±0.40	0.42
12.saat	37.23±0.26	37.23±0.29	0.96
KALP HIZI			
Başlangıç	154.16±9.6	150.15±12.09	0.37
4. saat	146.83±7.88	146.15±9.71	0.85
12. saat	140.16±10.03	142.0±9.66	0.64
SOLUNUM SAYISI			
Başlangıç	60.0±4.17	58.0±5.94	0.34
4.saat	56.5±2.43	53.84±4.86	0.10
12.saat	50.0±5.46	51.38±5.12	0.52
RdS			
Başlangıç	9.33±1.61	8.23±1.16	0.06
4.saat	8.16±1.46	7.46±1.26	0.21
12.saat	7.58±0.99	6.61±1.12	0.03
PO2			
Başlangıç	72.56±3.76	73.90±5.50	0.49
12.saat	76.40±3.52	78.08±3.99	0.28
PCO2			
Başlangıç	37.12±3.60	34.66±2.94	0.07
12.saat	34.53±3.22	32.89±2.27	0.15
SaO2			
Başlangıç	85.6±3.83	86.98±2.35	0.28
12.saat	88.4±2.80	88.59±2.49	0.67

nebulize salbutamol tedavisini hastalarına iki kez birer saat ara ile vermişler ve olumlu sonuç almışlar, ayrıca tedavinin daha sık aralıklarla verilmesinin daha da yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (23). Biz salbutamolü 30 dakika aralarla uygulamamıza rağmen etkili bir yanıt elde edemedik. Bu araştırmaların olumlu yanıt almaları, onların hastalarında başlangıç semptomlarının daha hafif olmasına bağlı olabilir.

Salbutamol tedavisini takiben oksijen saturasyonunda anlamlı farklılıklar olmasına karşın ($p<0.003$), placebo ile karşılaştırıldığında fark saptanmadı ($p=0.56$). Bazı çalışmalarda salbutamol tedavisinden sonra oksijen saturasyonu ve akciğer fonksiyonlarında büyük bozulmalar gösterilmiştir (5, 14). Biz salbutamol tedavisinden sonra böyle bir etki gözlemedik. Bu da nebulizatın hızlı ve osmolitesinde değişiklik olmayacak miktarda verilmesine bağlanmıştır. Klassen ve arkadaşları 1991'de nebulize salbutamolün etkili olabileceğini söylemişlerse de onlarda oksijen saturasyonunda ve solunum sayısında placeboya göre salbutamolün üstünlüğünü gösterememişlerdir(10).

Akut bronşiolitte metil prednisolonun placebo-ya üstünlüğünü gösteremedik. Metil prednisolon verilen hasta grubu ile placebo arasında 4. saat ve 12. saatte klinik değişkenlerde anlamlı fark saptanmadı. Bazı klinisyenler kortikosteroidleri akut wheezing tedavisinde önemli ilaçlar olarak kabul etmektedirler. Bu görüş kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkisinin bronşial ödemi azaltacağı hipotezine dayanmaktadır. Gerçekten de bu çalışma akut bronşiolitte kortikosteroidlerin yararlı etkilerini göstermiştir (15). Bazı kontrollü çalışmalar ise, kortikosteroidlerin tek başına akut bronşiolit tedavisinde yeri olmadığını göstermiştir (7, 11, 26). Kortikosteroidler adrenerjik sistem üzerine kolaylaştırıcı bir etki oluşturmakta ve değişik dokularda fosfodiesteraz aktivitesini düşürerek siklik-AMP düzeylerinde artışa yol açmaktadır. Bu nedenle kortikosteroidlerin ve beta agonistlerin beraber kullanıldığı bir çalışma yapılmış ve kombine terapinin faydalı olduğu gösterilmiştir (25). Ancak bu çalışmada da belirtildiği gibi kombine terapinin rutin kullandırılmasından önce kontrollü birçok çalışmaya daha gerek vardır.

Sonuç olarak;

1. Akut bronşiolitin inisial tedavisinde nebulize salbutamolün 24 kadar olan çocuklarda yararlı etkisi saptanmadı. Yine bu bulgu 12 aydan küçük çocuklarda da aynıydı.
2. Metil prednisolonun akut bronşiolit tedavisinde faydalı olmadığı saptandı.
3. Akut bronşiolit tedavisinde halen oksijen, soğuk buhar ve yeterli hidrasyonun en iyi tedavi yöntemi olduğu görüldü.

KAYNAKLAR

1. Aherne W, Brid T, Cuort SDM, et al. Pathological changes in virus infection of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol.* 23:7-18, 1970.
2. Alario JA, Lewander JW, et al. Effect of metaprotorenol in infants and young children. *AJDC.* 146:412-8, 1992.
3. Becker AB, Nelson NA, Simouns FE. The pulmonary index: assesment of a clinical score for asthma. *Am J Child.* 138:574-6, 1984.
4. Bierman CW, Pierson WE: The pharmacologic management of status asthmatics in children. *Pediatrics.* 54:245-9, 1974.
5. Callaghan CO, Milner AD, Swarbrick A. Paradoxical deterioration in lung function after nebulised salbutamol in wheezy infans. *Lancet.* 27:1424-5, 1986.
6. Curt SDM. The definition of acute respiratory illnesses in children. *Post Med J.* 49:771-6, 1973.
7. Dabbous IA, Tkacyhyk JS, Stamm SJ: A double-blind study of the effect of corticostreoids in the treatment of bronchiolitis. *Pediatrics.* 37:477-84, 1986.
8. Engel S. Lung Structure. Springfield Illinois, Charles C Thomas. p:26, 1962.
9. Hughes DM, Lesovef PN, Landau LI. Effect of salbutamol on respiratory mechanics in bronchiolitis. *Ped Res.* 22:83-6, 1987.
10. Klassen TP, Rowwe PC, et al. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr.* 118:412-8, 1991.
11. Leer JA, Bloomfield NJ, et al. Corticostreoid treatment in bronchiolitis: A controlled, collaborative study in 297 infants and children. *AJDC.* 117:495-503, 1969.

12. Lenney W, Milner AD. At what age to bronchodilator drugs work? *Arch Dis Child.* 53:532-5, 1978.
13. Lenney W. Milner AD: Alpha and beta adrenergic simtulanants in bronchilitis and wheezy bronchitis in children under 18 months of age. *Arch. Dis. Child.* 83:707-9, 1978.
14. Matsuba K, Thurlbeck WM. A morphometric study of bronchial and bronchiolar walls in children. *Am Rev Resp Dis.* 105:908, 1972.
15. Oski FA, Salitsky S, et al. Steroid therapy in brochiolitis. A double blind study abstracted. *A J Dis Child.* 102:759-65, 1969.
16. Phelan PB, Williams HE and Freeman M. The disturbance of ventilation in acute viral bronchiolitis. *Aust Peadiat J.* 4:96, 1968.
17. Prendiville A, Rose A, et al. Hypoxemia in wheezy infants after bronchodilator treatment. *Arch Dis Child.* 62:997-1000, 1987.
18. Radford M, Moosa A. Effect of nebulized salbutamol infants with wheezy bronchitis. *Arch Dis Child.* 49:243, 1974.
19. Radford M. Effect of nebulized salbutamol in infants with wheezy bronchitis. *Arch Dis Child.* 50:535-8, 1975.
20. Robertson CF, Smith F, Beck R, et al. Response to frequent low doses of nebulized salbutamol in acute asthma. *J Pediatr.* 106:672-4, 1985.
21. Rutter N, Milner AD, Hiller FJ. Effect of bronchodilator on respiratory resistance in infants and young children with bronchiolitis and wheezy bronchitis. *Arch Dis Child.* 50:535-8, 1975.
22. Schuh S, Canny B, et al. Nebulized salbutemol in acute bronchiolitis. *J Pediatr.* 117:633-7, 1990.
23. Schuh S, Johnson D, et al. Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized salbutamol therapy in acute bronchiolitis. *Pediatrics.* 90:920-3, 1992.
24. Skoner D, Caliguiri L. The wheezing infant. *Ped Clin North Am.* 35:5, 1011-103, 1988.
25. Tai A, Bavilski C, Yahai D, et al. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics.* 71:13-8, 1983.
26. Tokuç G. Bronşiolit tedavisinde bronkodilatatör ilaçlar ve streoidin yeri. *Z Kamil Tıp Bült.* 21:3, 635-8, 1988.